

Ανώμαλη κολπική αιμόρροια και επιθετική NK λευχαιμία (Παρουσίαση περιστατικού)

Γιαγλόγλου Χ. Κυριακή¹, Σαββίδης Α. Αλέξιος¹, Μυλωνάς Γ. Θεόδωρος¹, Πασσαλίδου Ιωάννα², Καραπαυλίδου Χ. Παρασκευή²

¹ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Καστοριάς

² Αιματολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Καστοριάς

Αλληλογραφία: Γιαγλόγλου Χ. Κυριακή, Τέρμα Μαυριωπίσσης, 52100 Καστοριά
Τηλ. 24670 55728-729, E-mail: k.giagloglou@yahoo.gr

Περίληψη

Η επιθετική NK-cell λευχαιμία είναι μία σπάνια νόσος, περισσότερο συχνή στην Ασία, η οποία χαρακτηρίζεται από μία συστηματική παραγωγή των κυττάρων φυσικών φονέων και από μία ταχεία επιδείνωση της κλινικής πορείας της ασθενούς. Παρουσιάζεται η περίπτωση μιας 32χρονης γυναίκας με μηνόρραγία από 15ημέρου και έντονα γενικά συμπτώματα.

Λέξεις κλειδιά: ανώμαλη κολπική αιμόρροια, λευχαιμία

Εισαγωγή

Η επιθετική NK-cell λευχαιμία είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από μία συστηματική παραγωγή των κυττάρων φυσικών φονέων και μία ταχεία επιδείνωση της κλινικής πορείας της ασθενούς (Imamura et al., 1990; Chan et al., 1997; Chan, 1998). Αναφέρεται επίσης ως επιθετικό NK-cell λέμφωμα ή μεγαλοβλαστική λεμφοκυτταρική λευχαιμία τύπου NK-cell (LGL LEUKEMIA) (Jaffe et al., 2001).

Αυτός ο τύπος της λευχαιμίας συναντάται συχνότερα στην ασιατική φυλή και αφορά κυρίως εφήβους και νεαρούς ενήλικες, με μια ελαφρά προτίμηση στους άρρενες (Gelb et al., 1994; Kwong et al., 1995; Oshimi, 1996; Chan et al., 1997; Kwong et al., 1997; Imamura et al., 1998; Chan, 1998). Η νόσος φαίνεται να σχετίζεται στενά με τη λοίμωξη από τον ιό EBSTEIN-BARR (Gelb et al., 1994) αν και η πραγματική παθογένεια της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Πιθανολογείται ότι ένα NK

κύτταρο είναι η αρχική αιτία αυτής (Jaffe et al., 2001). Το βλαστικό NK λέμφωμα φαίνεται να είναι μια διαφορετική οντότητα και άσχετο με την EBV λοίμωξη (Chan et al., 1997). Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν γενικά ακαθόριστα συμπτώματα (κακουχία, κόπωση, απώλεια βάρους, πυρετό, νυχτερινή εφίδρωση) και ηπατο-σπληνομεγαλία. Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος συναντάται σε πολλούς ασθενείς, ενώ έχει επίσης περιγραφεί και η διείδυση LGL κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο και στο περιτοναϊκό υγρό, με κλινική εκδήλωση ασκίτη (Kobayashi et al., 1996). Λεμφαδενοπάθεια ωστόσο ανευρίσκεται σε μικρότερο ποσοστό. Οι ασθενείς συνήθως προσέρχονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με αιματολογικές διαταραχές και πολυσυστηματικές οργανικές βλάβες και στο 90% καταλήγουν εντός δύο μηνών από τη διάγνωση (Loughran, 1993). Τα λευχαιμικά κύτταρα απαντώ-

νται σε όλα τα δείγματα του αίματος. Συχνή είναι ακόμη η πανκυτταροπενία. Η νόσος τυπικά ανευρίσκεται και διαγιγνώσκεται με μια απλή εξέταση αίματος. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο, με συχνότερη όμως εντόπιση στο σπλήνα, στο ήπαρ και στο μυελό των οστών (Jaffe et al., 2001). Μορφολογικά, παρουσιάζεται μια ήπια αύξηση της διαμέτρου αυτών των κυττάρων φονέων, με ανώμαλους υπερχρωματικούς πυρήνες (Jaffe et al., 2001) και στον κυτταρικό ανοσοφαινότυπο είναι συχνή η παρουσία των CD2, CD3ε, CD4-, CD8+, CD16+, CD56+, perforin, granzymeB, TIA-1, CCR5 αντιγόνων (Oshimi, 1996; Chan et al., 1997).

Παρούσιαση περιστατικού

Γυναίκα ηλικίας 32 ετών και μητέρα δύο παιδιών, προσήλθε στα Ε.Ι. της Γυναικολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας, με αναφερόμενη μηνορραγία από 15ημέρου, αδυναμία, καταβολή, νυχτερινές επιδρώσεις, ανορεξία από μηνός, με συνοδό επιγαστραλγία, άλγος υπογαστρίου, ψηλαφητή μάζα στην κοιλιακή χώρα και δεκατική πυρετική κίνηση. Η ίδια ανέφερε ότι προ μηνός περίπου, κατόπιν ενός επεισοδίου οδονταλγίας, παρουσίασε μια τραχηλική λεμφαδενίτιδα που υποχώρησε όμως μετά από θεραπεία με αντιβίωση.

Κατά τη γυναικολογική εξέταση, διαπιστώθηκε μικρής ποσότητας καφεόχρους αιμόρροια, φυσιολογικός τράχηλος τεκούσης και διόγκωση της μήτρας (ψηλαφητή 2 εκ. άνωθεν του ομφαλού), με ήπια ευαισθησία και σχετικά ευκίνητη. Στη γενική εξέταση κατά συστήματα, ανευρέθησαν ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες άμφω και μασχάλιαίοι δεξιά. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης η ασθενής παρουσίασε προ λιποθυμικό επεισόδιο. Δόθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος όπου διαπιστώθηκε:

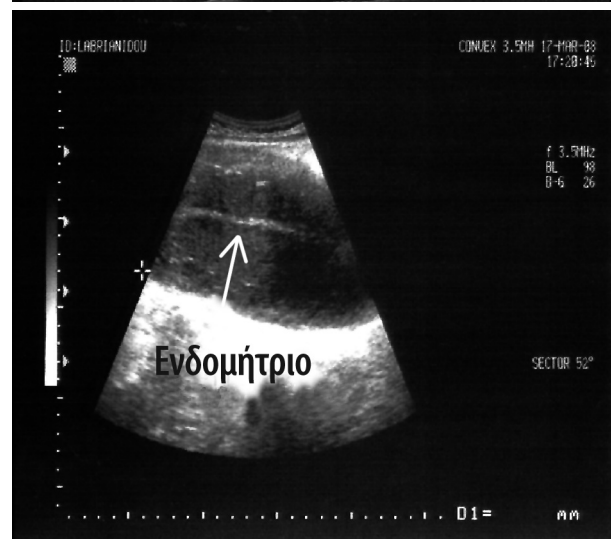
WBC: 65.000/μl (NEU: 25%, LYM: 12%, Βλάστες: 63%), HCT: 35.8%, HGB:12.6gr/dl, PLT:196.000/μl, PLCR: 28%, PT:13.4, INR:1.230. Από τις βιοχημικές εξετάσεις βρέθηκε επηρεασμένη η ηπατική λειτουργία με SGOT: 289(<32 IU/L), SGPT: 276(<31 IU/L), γGT:119(7-32 IU/L), LDH :321(135-214 IU/L). Η φερριτίνη ορού ήταν 448 ng/ml(15-150), το test κνήσεως ήταν αρνητικό και από τους καρκινικούς δείκτες ήταν αυξημένο το CA 125: 50.16 IU/ml (Φ.Τ<35). Ο απεικονιστικός έλεγχος των πνευμόνων ήταν φυσιολογικός.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των έσω γεννητικών οργάνων κατέδειξε μία υποηχοϊκά ομοιογενή διόγκωση της μήτρας διαστάσεων 20X11 εκ., με λεπτό ενδομήτριο, φυσιολογικές ωοθήκες και απουσία

Μήτρα (εγκάρσια)

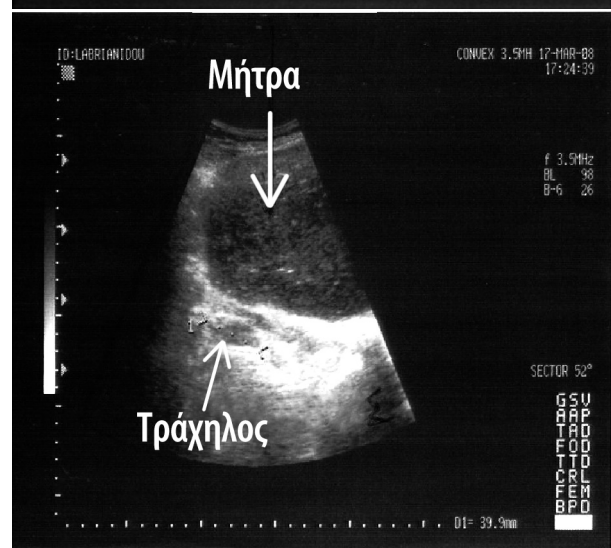


Ενδομήτριο



Μήτρα

Τράχηλος



Εικόνες 1,2,3

ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού. (Εικόνες 1, 2, 3)

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ήπατος, νεφρών, παγκρέατος και σπλήνα ήταν φυσιολογικός. Ο CT έλεγχος επιβεβαίωσε τη διόγκωση της μήτρας και διαπίστωσε την ύπαρξη ορατών λεμφαδένων παραορτικώς. Η ασθενής με την ένδειξη της Οξείας Λευχαιμίας διακομίσθηκε σε Αντικαρκινικό Νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης, όπου αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά με Hyper-CVAD (σχήμα οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας). Στο μυελόγραμμα παρατηρήθηκε διήθηση από βλάστες σε ποσοστό 80%. Τα ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα ήταν συμβατά NK μυελοειδή λευχαιμία: CD45+, CD56+, CD8+, CD4-, CD16+, CD57+, CD7+, CD13+, cCD13+.

Ο έλεγχος του ΕΝΥ με οσφυνωτιαία παρακέντηση έδειξε διήθηση του Κ.Ν.Σ. από βλάστες σε μεγάλη συγκέντρωση, παρότι η ασθενής δεν είχε νευρολογική σημειολογία. Εντός της εβδομάδας η μήτρα δεν ήταν πλέον ψηλαφητή, ενώ και οι τιμές των ηπατικών ενζύμων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Τρεις βδομάδες από την έναρξη του 1ου κύκλου Χ/Θ, η ασθενής εμφάνισε πυρετό, διόγκωση εκ νέου της μήτρας, κεφαλαλγία και αύξηση των βλαστών στο περιφερικό αίμα. Ξεκινώντας τον 2ο κύκλο Χ/Θς, παρατηρήθηκε ύφεση του πυρετού και η μήτρα δεν ήταν ψηλαφητή. Τρεις βδομάδες από την έναρξη του 2ου κύκλου η ασθενής εμφάνισε επιληπτική κρίση, η οποία οφειλόταν σε επισκληρίδια αιματώματα μετωποβρεγματικά άμφω και μικρά κροταφικά δεξιά όπως κατέδειξε η MRI του εγκεφάλου, με συνοδό ταχεία αύξηση των λευκών στο αίμα, με υψηλό ποσοστό βλαστών και πυρετό.

Η νόσος θεωρήθηκε πρωτοπαθώς ανθεκτική, γεγονός αναμενόμενο με βάση τη βιολογική συμπεριφορά του δεδομένου νοσήματος. Η ασθενής κατέληξε εντός τριών περιόδων μηνών από την αρχική διάγνωση.

Συζήτηση

Ο όρος «ανώμαλη αιμόρροια από τη μήτρα» περιγράφει ορισμένες παθολογικές καταστάσεις ή εκτροπές από τα φυσιολογικά πρότυπα της εμμηνουόρσεως που, άλλοτε λαμβάνουν τη μορφή της υπερμηνόρροιας ή της μηνόρροιας και άλλοτε της μητρορραγίας ή και της μηνομητρορραγίας. Οι διαταραχές αυτές συχνά αναφέρονται και ως δυσλειτουργικές αιμορραγίες αποτελώντας την κλινική έκφραση ενδοκρινικών διαταραχών που εντοπίζονται στο επίπεδο των ωοθηκών, της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Συνηθέστερα όμως, πίσω από ένα τυπικό σύμπτωμα υπερμηνόρροιας, μηνόρροιας ή και μηνομητρορραγίας, βρίσκονται άλλα μη ενδοκρινικά

αίτια των οποίων η διάγνωση προέχει πριν η πάθηση χαρακτηριστεί ως λειτουργική διαταραχή.

Η «ανώμαλη αιμόρροια από τη μήτρα» υποκρύπτει διάφορα οργανικά ή μη αίτια, όπως:

- Ορμονοπαγωγούς όγκους ωοθηκών.
- Πυελική φλεγμονώδη νόσο και ενδομητρίωση.
- Λειτουργικές διαταραχές (ανωθυλακιορρηξία, ανεπάρκεια ωχρού σωματίου ή επίμονο ωχρό σωματίο).
- Παθήσεις ενδομητρίου (πολύποδες, υποβλεννογόνια ινομυώματα, φλεγμονές, IUD, καρκίνο).
- Παθήσεις μυομητρίου (ινομυώματα, αδενομύωση, μυομητρίτιδα).
- Παθήσεις τραχήλου (πολύποδες, καρκίνος).

• Συστηματικά νοσήματα (ηπατική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, ενδοκρινικά νοσήματα όπως η θυρεοειδοπάθεια και ο Σ.Δ., παχυσαρκία, παθήσεις του αίματος όπως η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η απλαστική αναιμία, η λευχαιμία, η ανεπάρκεια προθρομβίνης και παραγόντων πήξης κ.ά.).

Η αντιμετώπιση της ασθενούς με «ανώμαλη αιμόρροια από τη μήτρα» αρχίζει πάντα μ' ένα λεπτομερές ιστορικό και προσεκτική γενική κατά συστήματα εξέταση, που ακολουθείται από τυπική γυναικολογική εξέταση. Το test Παπανικολάου είναι απαραίτητο και το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλειστεί.

Σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, η αιμορραγία είναι μία εξίσου σημαντική με τη λοίμωξη, αιτία θανάτου. Βέβαια μόνο το 15% των θανάτων στις οξείες λευχαιμίες είναι το άμεσο αποτέλεσμα της αιμορραγίας. Η αιμορραγία - συνήθως μικρή ή δευτερευούσης σημασίας - είναι το πιο συχνό πρώιμο σύμπτωμα ή σημείο της νόσου και συνήθως συνοπάχει θρομβοπενία, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί σε διάχυτες αιμορραγίες ή πετέχειες στο δέρμα, στους βλεννογόνους, στην ίριδα και στους ορογόνους χιτώνες των οργάνων. Επίσης συχνή είναι η εμφάνιση μικροσκοπικής αιματουρίας και αν επισυμβεί ενδοκράνιος αιμορραγία, αυτή θα είναι κυρίως υπαραχνοειδής (William et al., 1991). Η μέση επιβίωση στη ΝΚ-λευχαιμία είναι περίπου δύο μήνες ανεξαρτήτως θεραπείας. Οι πολυοργανικές βλάβες που προκαλεί η νόσος σχετίζονται με θρομβοπάθεια, - η οποία φαίνεται να είναι η κύρια αιτία θανάτου - ενώ η λευχαιμική προσβολή των οργάνων οδηγεί σε καταστροφή των ιστών με νέκρωση και πιθανώς αγγειακή εισβολή (Loughran, 1993; Jaffe et al., 2001).

Επειδή τα περιστατικά παγκοσμίως είναι τόσο λίγα, δεν έχει ακόμη βρεθεί ποια είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία, αν θα πρέπει δηλαδή η νόσος ν' αντιμετωπιστεί ως οξεία λεμφοβλαστική ή ως μυελογενής λευχαιμία.

Abnormal vaginal bleeding and aggressive NK-cell leukemia

Giagloglou H. K.¹, Savvidis A.A.¹, Mylonas G.T.¹, Passalidou² A.I., Karapavlidou X. P.²

¹Department of Obstetric and Gynecology, General Hospital of Kastoria, Greece

²Department of Hematology, General Hospital of Kastoria

Correspondence: Giagloglou H. Kiriaki, Terminus
Mauriotissis, 52100 Kastoria, Greece
Tel.: +302467055728-729,
E-mail: k.giagloglou@yahoo.gr

Summary

Aggressive NK-cell leukemia is a rare disorder, more prevalent in Asia, with an aggressive, systemic proliferation of natural killer cells and a rapidly declining clinical course. We describe a case of a 32 years old female with vaginal bleeding for 15 days and constitutional symptoms.

Key words: abnormal vaginal bleeding, leukemia

Βιβλιογραφία

- Chang, J.K., Sin, V.C., Wong, K.F. et al. (1997) Non nasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*, 89,4501-4513.
- Chan, J.K. (1998) Natural killer cell neoplasms. *Anat. Pathol.* 3,77-145.
- Gelb, A.B., van de Rijn, M., Regula, D.P. Jr. et al. (1994) Epstein-Barr virus-associated natural killer-large granular lymphocyte leukemia. *Hum. Pathol.* 25,953-960.
- Imamura, N., Kusunoki, Y., Kawa-Ha, K. et al. (1990) Aggressive natural killer cell leukemia/ lymphoma: report of four cases and review of the literature. Possible existence of a new clinical entity originating from third lineage of lymphoid cells. *Br. J. Haematol.* 75,49-59.
- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H. and Vardiman, J.W. (2001) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon.
- Kobayashi, Y., Uehara, S., Inamori, K. et al. (1996) Hemophagocytosis as a para-neoplastic syndrome in NK cell leukemia. *Int. J. Hematol.* 64,135-142.
- Kwong, Y.L., Wong, K.F., Liang, R.H. et al. (1995) Large granular lymphocyte leukemia. A study of nine cases in a Chinese population. *Am. J. Clin. Pathol.* 103,76-81.
- Kwong, Y.L., Chan, A.C. and Liang, R.H. (1997) Natural killer cell lymphoma/leukemia: pathology and treatment. *Hematol. Oncol.* 15, 71-79.
- Loughran, T.P. Jr. (1993) Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood*, 82,1.
- Oshimi, K. (1996) Lymphoproliferative disorders of natural killer cells. *Int. J. Hematol.* 63,279-290.
- Williams, J.W., Beutler E., Alan J. et al. (1991) In: HEMATOLOGY International edition (fourth ed.). Section 5: Hemopoetic stem cell disorders: Myeloproliferative. Chapter 25: Acute Leukemia: General considerations. p.247.